

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

1078

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques GUITARD

Né le 14 Août 1913 à Dijon (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Quinze années
de
vaccination antidiphtérique
par l'anatoxine diphtérique

Président : M. CARNOT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacques GUITARD

Né le 14 Août 1913 à Dijon (Côte-d'Or)

Externe des Hôpitaux de Paris

Quinze années
de
vaccination antidiphtérique
par l'anatoxine diphtérique

Président : M. CARNOT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. -- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	BEZANÇON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne . Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCC	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			
MM.	Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educacion physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MON MAITRE LE PROFESSEUR P. CARNOT

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse en témoignage de profonde reconnaissance.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur H. DARRE
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Hommage reconnaissant.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur CUNEO.

Monsieur le Professeur OMBREDANNE.

Monsieur le Professeur ABRAMI.

Externat :

Monsieur le Docteur DECOURT.

Monsieur le Docteur HAMBURGER.

Monsieur le Docteur SOUPAULT.

Monsieur le Docteur CHIRIE.

Monsieur le Docteur DIGONNET.

A Madame le Docteur ZAGDOUN-VALENTIN,

Assistante du Docteur DARRE,

à l'Hôpital des Enfants Malades.

Au Docteur LOISEAU .
Chef de Service à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Docteur LAFAILLE
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

*qui nous ont permis de mener à bien
ce travail.*

*En témoignage de ma très profonde
gratitude.*

INTRODUCTION

Le vote récent de la loi sur l'obligation de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine spécifique avait été le prétexte d'une campagne contre cette méthode et les attaques inconsidérées dont elle a été l'objet risquaient de troubler l'opinion publique et d'entraver, au moins momentanément, les efforts du corps médical et des hygiénistes pour la généraliser.

Des journalistes, des parlementaires, tout en avouant leur incompétence, se firent l'écho de bruits plus ou moins tendancieux visant à représenter la vaccination antidiphtérique comme dangereuse et inefficace et partant à demander au nom du principe de la liberté individuelle l'abrogation d'une « loi inique ».

Cependant, depuis quinze ans, la vaccination anatoxique a fait ses preuves et ce serait sciemment

méconnaître la vérité que de ne pas reconnaître à la découverte de Ramon le grand mérite d'avoir apporté dans la lutte contre la diphtérie un moyen extrêmement efficace. S'il n'a pas encore fait disparaître le terrible fléau, il n'en a pas moins, lorsque la vaccination anatoxique est correctement appliquée, largement atténué les ravages, ainsi que le démontrent les statistiques de morbidité et de mortalité diphtériques de ces dernières années.

Parmi les nombreux médecins qui depuis 1924 ont consacré leurs efforts non seulement à l'étude mais aussi à la diffusion de la vaccination anatoxique, MM. Loiseau et Laffaille ont pu réunir une abondante et précieuse documentation.

Ils ont bien voulu nous autoriser à consulter leurs dossiers et nous ne saurions trop les remercier d'avoir pu ainsi nous permettre, en réalisant ce modeste travail, d'apporter une preuve de l'innocuité et de l'efficacité de la vaccination antidiphtérique, preuve d'autant plus solide qu'elle résume un effort ininterrompu de 15 années de vaccination dans les milieux les plus divers.

HISTORIQUE

La vaccination antidiphtérique découle de l'idée géniale de Pasteur de la prémunition par les virus atténués.

C'est à Park que revient le mérite d'avoir démontré qu'en injectant un mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques on pouvait déterminer l'immunité chez des cobayes qui devenaient ainsi résistants à une injection d'une très grosse quantité de toxine diphtérique (400 doses mortelles).

Behring, en 1913, injecta le premier à un enfant un mélange de toxine et d'antitoxine.

Reprenant l'expérience primitive de Behring, Park et Zingher, aux Etats-Unis, se livrèrent à de larges expériences de vaccination antidiphtérique par le mélange toxine-antitoxine qui ne tarda pas à donner de remarquables résultats; mais ce mélange

dans lequel subsistait une très faible quantité de toxine ne fut pas sans entraîner quelques accidents qui incitèrent leurs auteurs à réduire de plus en plus la quantité de toxine en excès.

En 1919, J. Renault et P.-R. Lévy, hyperneutralisant la toxine en y incorporant une quantité plus que suffisante d'antitoxine diphtérique, obtinrent avec le nouveau mélange, désormais inoffensif, des résultats identiques à ceux obtenus par Park et Zingher avec leur mélange hyponeutralisé.

Mais, quels que soient ces mélanges, des accidents étaient toujours possibles si le mélange était légèrement toxique, et dans les mélanges hyperneutralisés était-on toujours sûr d'avoir fait disparaître la puissance toxique. Aussi ces procédés ne pouvaient-ils obtenir l'audience du grand public.

En 1923, Ramon fait une découverte considérable; il a trouvé le moyen de détruire la puissance toxique en soumettant la toxine diphtérique à l'action combinée du formol et de la chaleur; une toxine ainsi traitée perd son pouvoir toxique, mais conserve intacts son pouvoir antigène et son pouvoir flocculant.

De fait, des animaux injectés avec de très fortes quantités de cette nouvelle substance : l'*anatoxine diphtérique*, non seulement résistent à cette injec

tion, mais se trouvent par la suite réfractaires à l'injection massive de toxine diphtérique.

Cette anatoxine, Ramon l'a irréfutablement démontré, est *irréversible*; quelles que soient les méthodes employées, quels que soient les procédés, physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques, jamais, une fois que l'anatoxine est faite, on ne peut retourner en arrière et retrouver les propriétés toxiques de la substance dont elle émane.

Ramon apportait donc un produit nouveau, dont l'innocuité était certaine et dont l'efficacité dans la prophylaxie de la diphtérie n'allait pas tarder à être démontrée.

I. — PERIODE EXPERIMENTALE (1923-28).

C'est en novembre 1923, quelques jours après que G. Ramon eut communiqué sa remarquable découverte, et après avoir sur lui-même reconnu la parfaite innocuité de l'anatoxine diphtérique que furent entrepris, sous la direction de L. Martin, par H. Darré, G. Loiseau et A. Laffaille, les premiers essais de vaccination antidiphtérique sur l'homme, par l'anatoxine.

Dix malades en traitement à l'hôpital Pasteur, convalescents de grippe, de diphtérie, de scarlatine, d'encéphalite léthargique, un lépreux, furent soumis à la vaccination anatoxique. Toutes les injections furent parfaitement tolérées par ces malades, qui, à part un convalescent de diphtérie, ne présentèrent que des réactions banales, fugaces et sans gravité. Suivis pendant de longs mois, ils ne présentèrent aucune complication, aucune aggravation

de leur état et il ne fut jamais donné aux auteurs de constater chez eux le moindre trouble morbide pouvant être rapporté aux injections d'anatoxine.

Ces injections entraînèrent dès les semaines suivantes, une très notable augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin, les taux relevés ayant pu atteindre 70 unités par centimètre cube, en tout cas toujours nettement supérieurs au 1/30^e d'unité antitoxique, critérium de l'immunité antidiphtérique. Parallèlement à cette augmentation du pouvoir antitoxique, la réaction de Schick de positive devenait négative. Le but poursuivi était atteint : *l'Anatoxine diphtérique, tout comme chez l'animal, était capable de déterminer chez l'homme un véritable état d'immunité antitoxique sans le moindre danger.*

Une expérience de plus grande envergure allait être tentée en janvier 1924 avec le concours du D^r Roubinovitch dans ses services de la fondation Vallée et de l'Institution Départementale des Sourds-Muets d'Asnières.

Sur 469 enfants éprouvés par la réaction de Schick, 130 présentaient une réaction positive. Tous reçurent une première injection d'anatoxine. La réaction de Schick de contrôle montra que 37 % des sujets étaient immunisés, la deuxième injection

éleva ce pourcentage à 88,7, la troisième injection donnant 98,8 % de sujets immunisés.

Les réactions observées au cours de cet essai plus important furent dans l'ensemble bénignes. Plus marquées chez les grands enfants âgés de 14 à 17 ans, où la température pouvait dans 2 à 3 % des cas dépasser 39°, la réaction locale se manifestant par un empâtement douloureux avec rougeur, chaleur, impotence fonctionnelle du membre due à la seule douleur locale; tous symptômes évoluant rapidement vers la résolution complète en 18-30 heures au maximum.

Ces réactions se sont montrées par la suite identiques dans leur aspect, leur fréquence : 0,7 à 4 % de réactions fortes, les réactions moyennes et faibles autour de 38°, ne dépassant pas 15 %.

Simultanément, Ch. Zoeller, opérant sur des militaires du Val-de-Grâce, obtenait des résultats en tous points identiques, et bientôt L. Martin pouvait rapporter ces premiers essais à l'Académie de Médecine et proposer la vaccination anatoxique comme le moyen désormais *le plus sûr et le plus inoffensif* de prévention humaine contre la toxi-infection diphtérique.

Poursuivant leurs efforts, Loiseau et Laffaille allaient soit personnellement, soit en conseillant de nombreux médecins, entreprendre dans les milieux

les plus divers, sains ou contaminés, collectivités d'enfants ou d'adultes, une campagne de vaccination antidiphthérique qui, *après quinze ans, se traduit par plus de 200.000 vaccinations à trois injections, plus de 700.000 injections ayant été pratiquées.* Dans ce nombre, plusieurs milliers de sujets ont pu être contrôlés par la réaction de Schick et suivis pendant de nombreuses années de 6 à 15 ans dans certains cas.

L'immunisation en milieux sains ainsi réalisée, il devint bientôt possible, Zoeller ayant ouvert la voie, de démontrer le rôle bienfaisant de la vaccination anatoxique en période d'épidémie confirmée.

PROPHYLAXIE DE LA DIPHTERIE DANS LES MILIEUX CONTAMINES

L'innocuité de l'anatoxine démontrée, Loiseau et Laffaille allaient entreprendre la vaccination antidiphtérique de 186 enfants à la suite d'un cas d'angine diphtérique survenue dans l'établissement. Les résultats furent doublement intéressants, qu'il s'agisse de l'efficacité de la méthode (99,4 % d'immunisés par 3 injections) ou de son innocuité : aucun de ces enfants, pourtant en état de santé relativement précaire, ne présenta de réaction grave. Dans les mois qui suivirent, aucune complication ne fut observée et depuis, tous les enfants entrant au préventorium sont soumis systématiquement à la vaccination anatoxique. La diphtérie a pratiquement disparu dans ce préventorium.

De nombreuses vaccinations furent par la suite pratiquées, à la suite d'épidémies locales, dans de nombreux sanatoria et préventoria, entre autres au sanatorium Minoret de Champosay, où l'immunisation antidiphthérique des jeunes malades fut obtenue sans danger et toujours avec la même efficacité.

Entre temps, les regrettés frères Mozer réalisaient à l'hôpital maritime de Berck un modèle d'immunisation antidiphthérique fournissant, dans un milieu constamment infecté et réinfecté par des apports extérieurs, des preuves de l'efficacité de la vaccination en même temps que l'absence de danger présentée par son application à des tuberculeux.

*
**

Après quatre années d'expérience, Loiseau et Laffaille rapportant en 1928 les résultats obtenus après environ 70.000 vaccinations représentant plus de 100.000 injections d'anatoxine, pouvaient mettre en évidence :

1. L'efficacité de la vaccination anatoxique.

a) 98 % des sujets ayant reçu 3 injections d'anatoxine diphtérique espacées de 15 jours à 3 semaines, présentaient 6 semaines après la dernière in-

jection une réaction de Schick négative. L'injection de rappel pratiquée chez les sujets restés positifs entraînant à son tour la négativation de la réaction, il était possible de réaliser dans certaines collectivités fermées l'immunisation de 100 % de sujets.

b) Les tests épidémiologiques viennent confirmer cette efficacité :

— tout d'abord la disparition progressive de la diphtérie dans ces milieux où, avant leur intervention, survénaient tous les ans un ou plusieurs cas de diphtérie;

— l'éclosion de cas de diphtérie chez les sujets non vaccinés provenant de l'extérieur ou chez des enfants dont les parents avaient refusé la vaccination;

— l'absence de cas de diphtérie chez des sujets vaccinés malgré les contacts multiples avec les cas survenant chez les non vaccinés et avec les porteurs de germes qui, dans certaines collectivités et en dehors de toute épidémie, peuvent s'élever à 13 % de l'effectif.

c) Cette vaccination, enfin, résistait à l'épreuve du temps; non seulement le pouvoir antitoxique du sérum, des mois, des années après la vaccination se maintient chez certains sujets à des taux élevés,

mais encore la réaction de Schick, qui désormais sert de moyen de contrôle, se montre toujours négative 4 ans après la vaccination.

2. L'innocuité de la méthode.

Nous avons vu que les réactions sont pratiquement négligeables, même chez des sujets aussi sensibles à toute intervention que les malades des sanatoria et préventoria.

Ayant surtout opéré en milieux fermés (internats) où fonctionne un service médical strict, les auteurs au cours des années 1924 à 1926, n'ont observé aucun incident ou accident grave pouvant être rapporté aux injections d'anatoxine. C'est dans le cas où leur vigilance a été en défaut qu'ils ont observé chez des enfants convalescents de grippe, par exemple, des réactions locales et générales particulièrement intenses : réactions pseudo-phlegmoneuses au point d'inoculation avec température à 40° pendant 5 à 6 jours, s'atténuant progressivement par la suite sans laisser de traces. Une autre fois, une rhino-pharyngite intense s'accompagnant de céphalée, vomissements, température à 40°, survenue le lendemain de la 3^e injection chez une fillette de 7 ans qui, cinq jours plus tard, présenta une éruption morbillieuse typique. Nul doute que, dans ce

cas, l'injection n'ait tout simplement accentué les symptômes de catarrhe de la période d'invasion de la rougeole. Un petit nombre d'éruptions, les unes localisées à la région injectée, les autres plus ou moins généralisées sous forme de poussées d'urticaire ont été signalées sans toutefois que la relation de cause à effet ait pu être nettement établie. Citons enfin 3 cas d'hématurie ayant duré 2 à 3 jours, l'un survenu chez un enfant qui, 4 ans auparavant, à la suite d'une course en bicyclette de 150 km. avait présenté un accident semblable.

En résumé, réactions exceptionnelles jusqu'à l'âge de 5 ans, augmentant progressivement avec l'âge des sujets, mais présentant toujours de nombreuses variations suivant les séries de sujets immunisés.

II. — PERIODE DE DIFFUSION (1928-1939)

A partir de 1926, nous pouvons considérer comme révolue la période d'essais de la vaccination antidiphtérique. La vaccination n'avait pas été réalisée sans difficultés. Non seulement l'opposition des parents, mais aussi l'inertie de trop nombreux médecins arrêtaient l'essor de cette nouvelle méthode de prévention. Peu à peu cependant, l'idée de son innocuité et de son efficacité pénètre dans les esprits, et les Pouvoirs Publics ne tardent pas à s'intéresser à elle. Bientôt, à la suite d'une campagne officielle, la vaccination antidiphtérique va se répandre dans tous les pays.

La Ville de Paris fut la première à répondre, grâce à un homme qui mérite d'être considéré comme un des meilleurs propagateurs de la vaccination antidiphtérique : M. Grandjean, inspecteur administratif au Service de l'Inspection médi-

cale de la Préfecture de la Seine. C'est déjà grâce à lui que Loiseau et Laffaille avaient pu pratiquer leurs premiers essais à Asnières, à l'Ecole Départementale de Vitry-sur-Seine, à l'Ecole de Cempuis.

Dans son esprit, seules des séances de vaccination collective permettraient d'atteindre la presque totalité de l'effectif scolaire. Aussi envisagea-t-il l'organisation dans les Ecoles de la Ville de Paris et du Département de la Seine des séances de vaccination antidiphtérique dont la direction fut confiée à MM. Loiseau et Laffaille.

Après un premier essai de vaccination aux écoles communales de la rue des Feuillantines [463 enfants vaccinés, par trois injections d'anatoxine (1.389 injections au total)], qui se révéla une fois de plus sans danger, M. Grandjean, d'accord avec le D^r Dufestel, étendit la méthode aux autres écoles. Si, au début, de nombreux médecins inspecteurs se tinrent sur la réserve, hâtons-nous de dire que leurs préventions cédèrent bientôt. C'est grâce à eux qu'a pu être réalisée une immunisation antidiphtérique rationnelle de l'effectif scolaire des Ecoles parisiennes.

Personnellement ou aidés par de jeunes confrères, Loiseau et Laffaille allaient en trois années (1928-31) pratiquer dans les écoles de la Région

parisienne 474.500 injections d'anatoxine. Grâce à M. Grandjean, il leur fut possible, à la suite d'enquêtes suivies, menées par des assistants scolaires, d'être tenus au courant des incidents survenus au cours de la vaccination.

INCIDENTS IMMEDIATS

Les réactions locales ou générales provoquées par les injections d'anatoxine se sont montrées exactement semblables aux réactions précédemment décrites. Dans une école de Montreuil où le relevé a été soigneusement fait, on a observé, après la première injection, 2 % de réactions générales avec température, céphalée et malaise; après la 2^e injection 5 % de réactions, et après la 3^e injection, 1 % seulement, le plus grand nombre de ces réactions ayant été observées chez des enfants de plus de 8 ans. Et ainsi pour toutes les écoles où quelques parents pusillanimes refusèrent parfois la 3^e injection, mais où la vaccination n'entrava en rien la fréquentation scolaire, ce qui est le plus sûr critérium de la parfaite innocuité de l'anatoxine.

Quant aux incidents signalés, fort rares en regard du nombre considérable d'injections, leur valeur ne

peut être jugée qu'en tenant compte de l'état d'esprit des familles des vaccinés et aussi de leur entourage trop portés à attribuer à toute intervention, les troubles survenus non seulement dans les 48 heures, mais aussi des semaines, des mois après elle. C'est dire combien les malaises les plus bizarres, les affections les plus diverses peuvent être rapportés à la vaccination antidiphtérique.

Nous ne parlerons pas des rougeoles survenues le lendemain d'une injection, de tant d'éruptions plus ou moins atypiques, le plus souvent d'origine alimentaire, qui trouvent dans la vaccination une facile explication... Nous nous sommes bornés à relever les seuls cas de troubles apparus dans un délai relativement court pour que la relation de cause à effet entre l'injection d'anatoxine et le symptôme observé puisse avoir une valeur certaine.

Laissant de côté l'impotence fonctionnelle du membre supérieur, immobilisé par la réaction locale, parfois singulièrement qualifiée de paralysie (heureuse paralysie, car au bout de 48 heures, le jeune sujet a récupéré tous les mouvements de son bras), nous n'avons pu retenir que quelques cas de troubles hépatiques, légers pour la plupart et survenant chez des cholémiques; un seul cas d'ictère bénin après la deuxième injection est à signaler.

Un cas d'hématurie (le 4^e à notre connaissance après plus de 600.000 injections à l'époque) dont la filiation nous paraît quelque peu anormale, les premiers symptômes ayant apparu 8 jours après l'injection.

Enfin, nous relevons 4 cas d'albuminurie observés après la première injection d'anatoxine, signalés sans autre détail, 2 cas d'albuminurie avec œdème chez deux enfants d'une école maternelle quinze jours après une 2^e injection d'anatoxine. Le délai de 15 jours entre l'injection et les accidents nous permettent de douter de l'origine anatoxique de ces néphrites. En effet, pour qu'il soit réellement dus à l'anatoxine, les accidents doivent survenir dans les heures qui suivent l'injection au moment de la réaction générale.

Signalons enfin trois cas d'abcès de la région scapulaire que l'on ne nous reprochera pas, je l'espère, d'attribuer à un défaut d'asepsie du matériel ou de la peau des vaccinés, l'anatoxine seule n'ayant à notre connaissance jamais déterminé une réaction septique.

Parmi les *incidents* ou les coïncidences survenus au cours des vaccinations, un bien petit nombre sont conditionnés par l'injection d'anatoxine et s'il nous paraît difficile de ne pas admettre que la vaccination anatoxique puisse provoquer chez de très

rares sujets particulièrement prédisposés, des phénomènes congestifs du côté des reins, de déclencher une petite crise d'insuffisance hépatique, il faut reconnaître que dans l'immense majorité des cas, la vaccination par l'anatoxine est remarquablement tolérée et d'autant mieux que les sujets sont plus jeunes.

Ces accidents, ces incidents peuvent et doivent être évités. Il suffit d'écarter temporairement de la vaccination les sujets convalescents récents d'infections aiguës : ils ne seront vaccinés qu'une fois complètement rétablis; les sujets chétifs, malingres, atteints d'affections chroniques ou ayant conservé à la suite d'infections diverses, une sensibilité hépatique ou rénale, seront examinés avec soin. Et cela est d'autant plus facile, à Paris du moins, que grâce à l'Inspection médicale des Ecoles, chaque enfant doit être muni de sa fiche de santé tenue à jour. Ainsi s'opère une sélection qui permet de ne présenter aux séances de vaccination que les seuls sujets sains; la rhino-vaccination pouvant être utilement réservée aux sujets pour lesquels l'injection sous-cutanée serait contre-indiquée.

La crainte d'accidents immédiats est donc illusoire. *Les faits que nous venons de rapporter montrent qu'après 600.000 injections les incidents observés ont été d'une bénignité absolue. Quelle est la méthode thérapeutique qui pourrait prouver une pareille innocuité?*

LA VACCINATION ANATOXIQUE EST-ELLE SUIVIE D'ACCIDENTS TARDIFS?

Comme s'ils sentaient la faiblesse de leur argumentation, les détracteurs de la vaccination antidiphthérique, n'insistant plus sur les soi-disant accidents immédiats, le plus souvent rapportés à la vaccination par la pusillanimité des parents, accusent l'anatoxine de méfaits à retardement. Non seulement toute maladie infectieuse ou non, mais encore toute tare jusque-là ignorée deviennent le fait d'une vaccination anatoxique antérieure. Les hypothèses les plus invraisemblables sur la nature de l'anatoxine elle-même sont échafaudées. Introduite dans l'organisme, se transformant, elle serait la base des troubles organiques les plus graves; le sang lui-même n'échapperait pas à sa néfaste action. Or, l'anatoxine diphthérique possède une *innocuité vraie*

qui relève de ses qualités intrinsèques et il est expérimentalement démontré que la transformation qui permet de l'obtenir à partir de la toxine diphtérique est *irréversible*.

Ces critiques que nous aurions voulu marquées d'un semblant d'observation clinique et expérimentale ne sauraient résister aux faits probants qu'une expérience de quinze années et des centaines de milliers de vaccinations apportent en faveur de l'innocuité de la vaccination anatoxique.

Depuis 1924, à l'Institution des Sourds-Muets d'Asnières, depuis 1926 à l'Ecole Départementale de Vitry, depuis 1927 dans les Maisons d'Education de la Légion d'Honneur, l'immunisation antidiphtérique des élèves est assurée par l'anatoxine de Ramon.

L'effectif total de ces trois établissements oscille aux environs de 4.000 élèves. Tous les ans, dans les semaines qui suivent la rentrée d'octobre, les nouveaux venus sont soumis à la réaction de Schick, qui permet de discriminer les sujets réfractaires des sujets réceptifs. Ces derniers seuls sont soumis à la vaccination antidiphtérique : trois injections d'anatoxine à quinze jours d'intervalle, une réaction de Schick de contrôle, pratiquée six semaines après la troisième injection, fixant sur l'immunité acquise et permettant, par une injection de rappel, d'assu-

rer l'immunité pratiquement totale de tous les élèves présents dans ces écoles (immunisations naturelle ou acquise). Depuis quinze ans, aucun incident n'a pu par sa gravité ralentir le rythme des vaccinations.

Fait intéressant, ces élèves séjournent et peuvent séjourner dans ces institutions : 15 ans à Vitry, 14 ans à l'Institut des Sourds-Muets, 7 ans enfin dans les Maisons d'Education de la Légion d'Honneur. Comme ces élèves sont vaccinés à l'entrée, l'observation s'étend sur une période de 7 à 15 ans, ce qui, on l'avouera, est assez appréciable. Quand nous aurons ajouté que l'âge des enfants varie de 3 à 18 ans, l'âge moyen du plus grand nombre étant à l'entrée de 10-11 ans, ces enfants vont donc être observés en pleine période de croissance, de développement physique et intellectuel, en particulier à l'époque de la puberté.

Au cours de ces 15 années, 4.164 enfants réceptifs ont été vaccinés par trois injections d'anatoxine (13.000 injections environ). Ces enfants, surveillés médicalement et revus régulièrement à l'occasion des réactions de Schick de contrôle qui ont permis d'affirmer la persistance de l'immunité conférée par l'anatoxine n'ont pas, dans le cours des années suivantes, présenté un seul symptôme morbide que l'on puisse rattacher aux injections d'anatoxine.

Physiquement et intellectuellement, ils se sont développés normalement tout comme leurs petits camarades qu'une réaction de Schick négative avaient dispensés de la vaccination antidiphtérique. Ils ont poursuivi et terminé leurs études sans heurt. A Vitry, à Asnières, mêmes constatations; les enfants vaccinés ayant pu au sortir de l'école professionnelle choisir les métiers les plus divers et, à notre connaissance, aucun des élèves soumis aux obligations militaires n'a été réformé. Si la diphtérie a complètement disparu de ces collectivités en même temps que l'on a enregistré une notable diminution des angines saisonnières non diphtériques, peut-on faire grief à la vaccination antidiphtérique d'avoir été sans effet sur la rougeole, la varicelle, qui continuent tous les ans, dans ces mêmes collectivités, à frapper de nombreux enfants?

Rien ne permet d'affirmer que l'anatoxine diphtérique puisse entraîner, des années après la vaccination, le moindre désordre organique, et M. Raimon ne nous en voudra pas de rappeler que furent vaccinés contre la diphtérie, dans les premiers jours de 1924, *alors que l'on tentait les premiers essais de vaccination*, trois jeunes enfants qui, depuis, reçurent toutes les anatoxines et vaccins microbiens préventifs, et dont on peut dire, à l'heure actuelle, qu'ils ont donné à leur famille tant au point de vue

de leurs études que de leur santé, toutes les satisfactions qu'elle pouvait désirer.

Chez l'adulte, même constatation concernant l'innocuité et l'efficacité de la vaccination anatoxique. L'immunisation antidiphtérique et antityphoparatyphoïdique par la méthode de vaccinations associées de Ramon et Zoeller en apporte une preuve irréfutable, ainsi qu'en témoignent les résultats obtenus par Loiseau et Laffaille dans de nombreuses écoles d'infirmières privées, à l'Ecole d'Infirmières de l'Assistance Publique, à l'Ecole Centrale des Arts et Manufactures.

Plus de 3.000 sujets ont été ainsi immunisés. Il n'a jamais été noté d'arrêt dans la scolarité de ces jeunes gens qui, arrivés en fin d'études, ont subi avec succès leurs examens définitifs, deux ou trois ans après la vaccination. La diphtérie a complètement disparu dans ces écoles où, tous les ans, les élèves étant astreints à des stages dans les services de contagieux, on signalait avant la vaccination de nombreux cas de diphtérie. Les mêmes observations ont pu être faites à l'hôpital des Enfants-Malades, où depuis 1934 la vaccination antidiphtérique et son contrôle ayant été admis par le personnel médical et hospitalier, il n'a pas été observé de cas de diphtérie parmi les internes, externes, infirmiers ou infirmières correctement vaccinés, au lieu de la

moyenne de trois cas annuels, alors que deux cas de diphtérie sont *survenus chez trois sujets non vaccinés*, l'un, chez un sujet présentant une contre-indication d'ordre médical, les deux autres mortels chez un infirmier et une infirmière ayant volontairement échappé à la vaccination.

Toujours à l'Hôpital des Enfants-Malades, il a été pratiqué dans le service de notre maître, le docteur Darré, depuis 1932 jusqu'à ce jour, plus de 20.000 vaccinations représentant 60.000 injections d'anatoxine diphtérique; les enfants soumis à la réaction de Schick, avant la délivrance du certificat définitif, sont revus assez régulièrement. Pour la plupart, ils sont adressés au Centre de vaccination par le Service d'otho-rhino-laryngologie, c'est-à-dire que nombre d'entre eux sont déficients. Jamais il n'a été signalé d'accident pouvant être rapporté à la vaccination.

*
**

Tous ces faits, reposant sur une longue expérience de quinze années, scrupuleusement observés, ne s'élèvent-ils pas contre les attaques inconsidérées qui vainement ont voulu tenter de discréditer la vaccination anatoxique?

Dès les premiers essais, son *innocuité* et son *efficacité* ayant été rapidement démontrées, il nous apparaît monstrueux d'oser mettre en doute la bonne foi de ceux qui délibérément se sont faits les propagateurs de la vaccination antidiphtérique.

On a voulu tirer parti de quelques échecs pour condamner la méthode. Nous savons tout ce que nous devons penser des diphtéries chez les vaccinés, le plus souvent bénignes, elles peuvent être parfois graves, rarement mortelles.

Ces diphtéries surviennent le plus souvent à la suite de *vaccinations incorrectes* : trop long délai entre les injections, injections mal faites, certificats erronés; une ou plusieurs injections, surtout dans certaines séances collectives, sont par erreur marquées alors que l'enfant n'a pas reçu son injection. Enfin l'oubli trop fréquent de la troisième injection ou de l'injection de rappel : c'est cette dernière constatation qui nous a souvent frappé quand il nous est arrivé de traiter des cas de diphtérie chez les vaccinés.

Qu'il nous soit donc permis de rappeler que la vaccination est un acte sérieux : la dose d'anatoxine prévue doit être rigoureusement injectée à date fixe, le certificat méticuleusement établi ne devant être remis à la famille qu'après la dernière injection, ou

mieux, toutes les fois que la chose sera possible, après la réaction de contrôle.

La vaccination est d'autant plus efficace, que le rythme et le nombre des injections ont été respectés étroitement.

La durée de l'immunité conférée par la vaccination anatoxique est aussi fonction de la correction de l'immunisation. Certes, il est des sujets qui se vaccinent mal (ils sont heureusement rarissimes) ou chez lesquels l'immunité peut baisser assez rapidement. Mais n'est-ce pas là tout le propre des lois biologiques que de n'être pas universelles.

Dans l'ensemble cependant, une vaccination correcte confère une immunité solide et durable. Les réactions de Schick pratiquées dans les écoles de la Ville de Paris ont donné des pourcentages moyens d'immunisés à trois injections variant de 96 à 99%. Dans les internats, où sont longuement suivis les sujets vaccinés, la réaction de Schick reste négative pendant cinq ans, et ce n'est qu'à partir de la 6^e ou 7^e année que l'on voit réapparaître dans la proportion de 5% les réactions de Schick positives. L'injection de rappel pratiquée aussitôt rétablit l'immunité.

INCIDENCE DE LA VACCINATION ANATOXIQUE SUR LA MORBIDITE ET LA MORTALITE DIPHTERIQUES

A Paris, comme nous l'avons déjà vu, 1928 apparaît comme une date cruciale. C'est à partir de ce moment que la vaccination va prendre une certaine extension dans l'agglomération parisienne, et ses résultats bienfaisants ne tarderont pas à se manifester. Estimant à 50% au moins le nombre des enfants vaccinés, nous constatons que depuis 1928 la mortalité diphtérique est à Paris en régression constante.

Le nombre des décès qui était de 318 en 1928, soit 11,1 p. 100.000 habitants, n'est plus, en 1937, que de 87, soit 3 p. 100.000, et en 1938, de 72 décès, soit 2,50 p. 100.000.

A l'Hôpital des Enfants-Malades, dans le service du docteur Darré, le nombre de malades hospitalisés pour diphtérie était en 1932 de 699. Les années suivantes ont vu s'abaisser ce chiffre progressivement, et alors que depuis trois ans on hospitalise au pavillon de la diphtérie toutes les angines blanches diphtériques ou non, 443 seulement ont été traitées en 1938, dont un tiers présentait des angines non diphtériques.

Est-il vraiment possible de ne pas attribuer à la vaccination antidiphtérique une telle régression et de la morbidité et de la mortalité diphtérique, alors que les enfants non vaccinés paient toujours un lourd tribut à la toxi-infection diphtérique? Avec Ramon, on peut affirmer que la vaccination antidiphtérique est venue accroître très sensiblement les avantages déjà obtenus par la sérothérapie spécifique dès ses premières applications en 1894, à l'Hôpital des Enfants-Malades, par E. Roux, L. Martin et Chaillou. Sous les effets conjugués, d'une part du sérum antidiphtérique rendu de plus en plus actif grâce au progrès réalisé dans son obtention et de plus en plus judicieusement utilisé au lit des malades, et, d'autre part, de l'anatoxine diphtérique dont l'emploi préventif s'étend chaque jour, la diphtérie qui, il y a cinquante ans, faisait à Paris 1.500 victimes, n'en fait plus que 87 en 1937 et 72 en 1938.

N'est-ce pas là une belle victoire de l'union, une fois de plus féconde, de la clinique et du laboratoire?

Que pèsent, à côté de ces résultats, les critiques acerbes et intéressées. Plaignons les détracteurs de la vaccination antidiphthérique s'attaquant à une grande découverte française qui a conquis à l'étranger ses droits de cité. Que peuvent penser de nous les étrangers, qui, conscients des bienfaits de la vaccination antidiphthérique, l'ont rendue obligatoire dans leurs pays respectifs? Pour notre part, il nous est difficile de concevoir et d'accepter qu'au nom des principes de la liberté individuelle, on refuse aux Français le moyen de se préserver d'une maladie dont les méfaits ne sont plus à citer. Et si polémistes et hommes politiques tiennent à consacrer leurs efforts, les ressources de leur éloquence et de leur talent à des causes plus justes, que ne songent-ils, entre tant de fléaux sociaux, à ces deux grands maux que sont pour la société actuelle le taudis et l'alcoolisme, facteurs de tant de misères sociales, physiques et morales, et qui, dans notre pays, font le lit de la tuberculose qui chaque année nous ravit des milliers d'êtres humains. Mais, de grâce, laissons taire notre esprit de dénigrement, qui devient coupable lorsqu'il tend à priver la collectivité des bienfaits d'une découverte qui a déjà sauvé des milliers d'enfants.

CONCLUSION

Après quinze années, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon a fait la preuve :

a) *De son innocuité*, les incidents signalés ne pouvant être rapportés à des accidents toxiques liés à l'anatoxine. L'étude des observations incriminées a vite fait d'en faire apparaître le caractère fallacieux quand de simples coïncidences ne suffisent pas à elles seules à expliquer ces accidents. Il ne faut pas oublier, en effet, que la vaccination antidiphtérique étant surtout répandue dans la population infantile, il est fort possible que son application coïncide quelquefois avec l'éclosion des épisodes morbides les plus variés;

b) *De son efficacité*, ainsi qu'en témoignent :

1° Le pourcentage élevé de réactions de Schick négatives observé après les vaccinations correctement pratiquées : trois injections espacées de quinze jours amenant dans 95% des cas, au moins, la négativation de la réaction de Schick;

2° La disparition de la diphtérie dans les collectivités vaccinées;

3° La baisse évidente, ainsi que le démontrent les statistiques de ces dix dernières années, du taux de la morbidité et de la mortalité diphtériques.

*
**

Ces constatations nous permettent, au moment où va être établi le règlement d'administration publique concernant la vaccination antidiphthérique, d'émettre quelques suggestions.

La vaccination primitive, étant donné l'âge du sujet, sera probablement du ressort du médecin de famille ou bien des médecins de dispensaires et d'hôpitaux où seront installés des centres de vaccination. Ainsi toutes garanties seront offertes quant à l'examen médical avant vaccination.

Par la suite, en nous inspirant de ce qui a été fait en matière de vaccination antivariolique, et nous basant sur la baisse légère d'immunité observée aux environs des 6^e et 7^e années après la vaccination, l'injection de rappel devrait être pratiquée au moment de l'entrée des enfants à l'école primaire, à 6 ans et à 11 ans, ces injections de rappel pouvant être avancées en cas d'épidémie menaçante. Il va sans dire que la réaction de Schick se diffusant de plus en plus, il sera sans doute possible de contrôler grâce à elle l'efficacité de la vaccination dans les collectivités scolaires. Ainsi sera réalisée une immunisation sûre et certaine.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président,*
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

